

Novosti u dijagnostici i liječenju najčešćih sistemskih vaskulitisa dječje dobi

Marija Jelušić, Mario Šestan, Marijan Frković*

Vaskulitis je upalni proces koji zahvaća stijenke krvnih žila kao primarno mjesto upale, što može dovesti do oštećenja tkiva uslijed vaskularne stenoze, okluzije, aneurizme i/ili rupture. Najčešći sistemski vaskulitisi u djece jesu IgA vaskulitis (IgAV) i Kawasakijska bolest (KB). Gastrointestinalne komplikacije su najčešće akutne komplikacije IgAV dok je zahvaćenost bubrega (nefritis) najvažnija kronična komplikacija. Najvažnije novosti u području IgAV odnose se na praćenje bolesnika, pri čemu se izdvajaju djeca koja imaju veći rizik od nastanka nefritisa. To su djeca s IgAV koja su imala teške gastrointestinalne simptome (jaka bol u trbuhu, invaginacija, hematohezija i/ili masivno gastrointestinalno krvarenje), djeca s teškim kožnim simptomima (ulceracije i nekroze, perzistentna purpura), djeca muškog spola i starije dobi pri postavljanju dijagnoze IgAV. Takvu djecu trebalo bi pratiti najmanje godinu dana. Prema revidiranim preporukama za dijagnozu KB na nju treba posumnjati u svakog djeteta s nerazjašnjenim febrilitetom u trajanju od 4 ili više dana, uz prisutnost četiri ili više kriterija: bilateralna injekcija konjunktiva, promjene u usnoj šupljini i na usnicama, polimorfni osip, limfadenopatija vrata, crvenilo dlanova i tabana, oticanje šaka i stopala u akutnoj fazi, te ljuštenje kože oko noktiju u kasnijim fazama. Prema novijim, revidiranim preporukama liječenje KB ne započinje se jednako u svih bolesnika, nego oni sa standardnim rizikom za nastanak aneurizmi koronarnih arterija trebaju primiti intravenske imunoglobuline i acetil-salicilnu kiselinu, a oni s visokim rizikom dodatnu protuupalnu terapiju, odnosno sistemske glukokortikoide ili blokatore TNF-alfa (infliksimab ili etanercept).

Ključne riječi: SISTEMSKI VASKULITIS; DIJETE; IGA VASKULITIS; KAWASAKIJEVA BOLEST; TAKAYASUOV ARTERITIS; VASKULITISI POVEZANI S ANCA PROTUTIJELIMA; NODOZNI POLIARTERITIS

UVOD

Vaskulitis je upalni proces koji zahvaća stijenke krvnih žila kao primarno mjesto upale, što može dovesti do oštećenja tkiva uslijed vaskularne stenoze, okluzije, aneurizme i/ili rupture (1). Osim re-

lativno čestih vaskulitisa kao što su IgA vaskulitis (IgAV) i Kawasakijska bolest (KB), većina primarnih sistemskih vaskulitisa rijetka je u djetinjstvu, ali je povezana sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Procjenjuje se da je godišnja incidencija sistemskih vaskulitisa u dječjoj dobi 50 na 100.000

*Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za imunologiju, reumatologiju, respiracijske i alergološke bolesti, Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske, Kišpatičeva 12, Zagreb

djece te da primarni vaskulitis čini približno 10 % svih pedijatrijskih stanja u pedijatrijskim reumatološkim klinikama, pri čemu IgAV sudjeluje s udjelom od oko 50 %, KB s oko 20 % dok su svi ostali vaskulitisi zastupljeni s oko 30 %. Postavljanje dijagnoze vaskulitisa često je izazovno, jer se radi o multisistemskim bolestima s uglavnom nespecifičnim simptomima. Često zahtijevaju integriranu skrb iz više subspecijalnosti, uključujući reumatologiju, dermatologiju, kardiologiju, nefrologiju, neurologiju, gastroenterologiju.

Izuzevši KB, za koju postoje dijagnostički, za ostale sistemske vaskulitise postoje samo klasifikacijski kriteriji koji se koriste za potrebe znanstvenih i epidemioloških istraživanja. Klasifikacija vaskulitisa je složena. O tome svjedoči činjenica da postoji nekoliko različitih sustava klasifikacije, svaki sa svojim prednostima i ograničenjima. Godine 1994. prva međunarodna konsenzusna konferencija o nomenklaturi sistemskih vaskulitisa u Chapel Hillu predložila je nazive i definicije za najčešće oblike vaskulitisa (2). Ovi nazivi i definicije revidirani su nakon druge međunarodne konsenzusne konferencije održane 2012. u Chapel Hillu (3). Oni se ne bi trebali koristiti za dijagnosticiranje bolesnika s vaskulitisom budući da su to definicije, a ne validirani klasifikacijski ili dijagnostički kriteriji. Za istaknuti je kako je najčešći sistemski vaskulitis u djece promijenio svoje ime iz Henoch-Schonleino-ve purpure u IgAV na temelju međunarodne konferencije u Chapel Hillu 2012. kao dio nove nomenklature sistemskih vaskulitisa čime je dodatno naglašena uloga imunoglobulina A1 (IgA1) u nastanku bolesti.

Radna skupina za vaskulitis Europskog društva za pedijatrijsku reumatologiju (PRES, engl. *Paediatric Rheumatology European Society*) 2008. godine predložila je kriterije klasifikacije za neke od najčešćih vaskulitisa u djece, uz potporu Europske alijanse društava za reumatologiju (EULAR, engl. *European Alliance of Associations for Rheumatology*) i Međunarodne organizacije za istraživanja u dječjoj reumatologiji (PRINTO, engl. *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*): IgAV, dječji nodozni poliarteritis (cPAN), dječja Wegenerova granulomatoza (cWG) (kasnije nazvana granulomatoza s poliangiitisom (GPA)), dječji Takayasuov arteritis (cTA) i KB (4). Kriteriji za klasifikaciju vaskulitisa u dječjoj dobi opet su se

temeljili na veličini krvnih žila uključujući kategorije kao što su vaskulitis pretežno velikih, srednje velikih i malih krvnih žila (granulomatozni i negranulomatozni) i drugi vaskulitisi.

U nastavku ovog teksta donosimo novosti vezane uz dijagnostiku i liječenje najčešćih sistemskih vaskulitisa dječje dobi: IgAV, KB, cTA, vaskulitis povezan s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA) te cPAN. Na kraju ćemo se ukratko osvrnuti i na novije otkrivene monogenske oblike vaskulitisa.

IgA VASKULITIS

Radi se o negranulomatoznoj upali malih krvnih žila (arteriola, kapilara i venula) koja s histološkog aspekta predstavlja infiltraciju stijenke malih krvnih žila neutrofilima, što može dovesti do nekroze (leukocitoklastični vaskulitis). Procijenjena godišnja incidencija bolesti iznosi 3-55,9 na 100.000 djece, a prevalencija 6,1-20,4 na 100.000 djece (5). Prosječna godišnja incidencija IgAV u našoj zemlji iznosi 6,79 na 100.000 djece, što je slično ostalim zemljama u Europi (6). Bolest se najčešće pojavljuje u dobi između 3 i 12 godina, a u odrasloj dobi mnogo je rjeđa te se IgA vaskulitis u toj populaciji smatra jednim od najrjeđih sistemskih vaskulitisa.

Naša je istraživačka skupina prva koja je koristila moderne geostatističke metode u ispitivanju epidemiologije IgAV pri čemu smo otkrili kako IgAV i nefritis povezan s IgAV (IgAVN) nisu nasumično raspoređeni u prostoru, već su više grupirani oko gradova te kako IgAVN pokazuje linearno grupiranje u istočnom dijelu Hrvatske, koji prati tok rijeka Drave i Dunava, u blizini područja balkanske endemske nefropatije, za koju se zna da se javlja prvenstveno zbog čimbenika okoliša (aristolohinska kiselina) (6). Time je ponovno otvoreno pitanje složene interakcije između različitih okolišnih i genskih čimbenika u etiopatogenezi IgAV.

Vezano uz genetiku, poznato je da ne postoji jedan gen čija bi mutacija uzrokovala pojavu bolesti, no na temelju dosad provedenih istraživanja najjača veza s IgAV pronađena je s genima unutar sustava humanih leukocitnih antigena (HLA), ponajprije s HLA lokusima klase II (7). Naši rezultati pokazali su da postoji povezanost alela *HLA-A*03*, *HLA-B*37* i *HLA-DRB1*12* s predispozicijom za IgAV u ispiti-

vanoj hrvatskoj pedijatrijskoj populaciji te značajno veću učestalost *HLA-DRB1*10:01i-DRB1*11:03* među bolesnicima s IgAV i gastrointestinalnim manifestacijama dok se *HLA-DRB1*14:01P* javlja značajno češće u skupini bolesnika koji su razvili IgAVN (8). Varijante u različitim genima izvan sustava HLA, koje su povezane s imunološkim i upalnim odgovorom (kao što su geni za citokine, kemokine, T limfocite) također mogu imati značaj u etiopatogenezi IgAV. Naše je istraživanje pokazalo kako su polimorfizmi proteina visoke pokretljivosti iz skupine 1 (HMGB1, engl. *high mobility group box 1*) rs41369348, rs1045411, rs2249825 i rs1412125 povezani s razvojem generaliziranog purpuričnog osipa, a rs1412125 povezan je s IgAVN (9).

Važno je naglasiti kako svi bolesnici s IgAV moraju imati kožne promjene, međutim, one ne moraju biti prisutne na početku bolesti. Bolest obično počinje kožnim promjenama, ali u oko 25 % bolesnika počinje artralgijom i/ili artritisom, a nakon 10–14 dana javljaju se kožne promjene. Bolovi u trbuhu ponekad mogu prethoditi kožnim promjenama i do dva tjedna, što stvara diferencijalno-dijagnostičke poteškoće (10). Kožne manifestacije obvezni su kriterij, najčešći i karakteristični znak bolesti. U većine djece kožne su promjene tipične: što se tiče izgleda, to su purpurične ili petehijalne promjene, a glede lokalizacije pretežno zahvaćaju donje ekstremitete, uključujući stražnjicu. U približno 3 % djece mogu se pojaviti teže promjene na koži, s hemoragičnim vezikulama i bulama koje napreduju do nekroze kože. Naša nedavna istraživanja pokazala su da se s povećanjem težine i trajanja kožnih manifestacija kod IgAV povećava rizik od razvoja IgAVN, što pogoršava prognozu, s većom vjerojatnošću da je potrebno agresivnije liječenje koje uključuje i sistemske glukokortikoide (11, 12). Prisutnost ulceracija i nekroza, perzistentna purpura (koja traje dulje od mjesec dana) i starija dob bili su značajni prediktori IgAVN.

Gastrointestinalne manifestacije prisutne su u više od 50 % djece s IgAV, a oko 10–20 % bolesnika sa zahvaćanjem gastrointestinalnog sustava mogu razviti ozbiljne komplikacije kao što su invaginacija, perforacija crijeva i masivno krvarenje (13). Naše nedavno istraživanje pokazalo je da su bolesnici u kojih je IgAV počeo s gastrointestinalnim simptomima i starija djeca s težim gastrointe-

stinalnim simptomima (jaka abdominalna bol, invaginacija, hematohezijska i/ili masivno gastrointestinalno krvarenje) posebno rizična skupina za razvoj IgAVN (14).

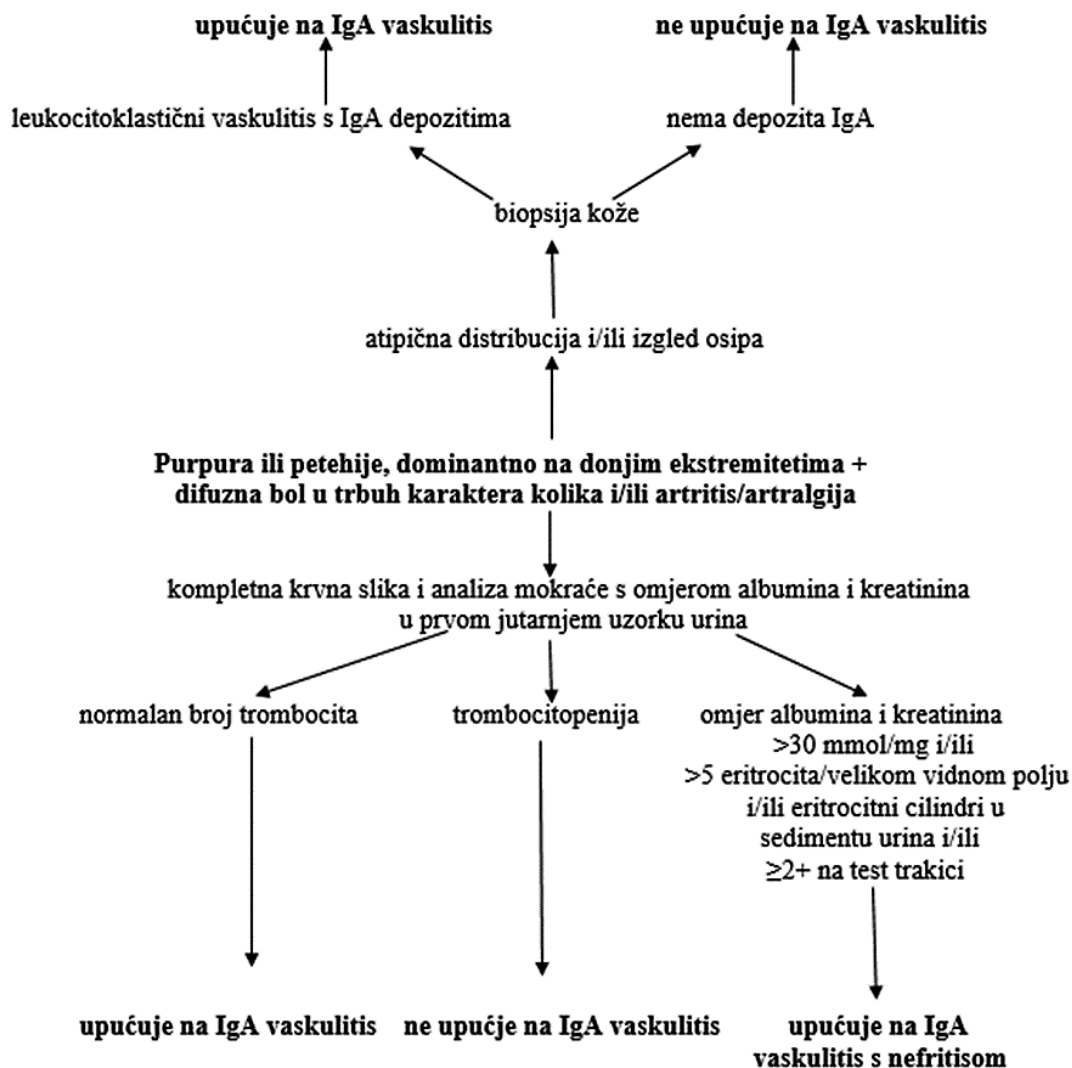
Zahvaćenost bubrega (nephritis) prisutna je u 20–60 % djece s IgAV. Nephritis se može manifestirati izoliranim poremećajima u mokraći (uključujući hematuriju i/ili proteinuriju) preko nefritičkog i nefrotskog sindroma do kroničnog zatajenja bubrega (15). U najvećeg broja bolesnika zahvaćanje bubrega je blago te se prepoznaje samo po patološkim nalazima urina. Međutim, kronično zatajenje bubrega zabilježeno je u 1 do 15 % djece s IgAVN, a u velikoj većini se dijagnosticira unutar 6 mjeseci od početka bolesti. Zbog toga je zahvaćanje bubrega najvažnija, a ujedno i jedina kronična komplikacija IgAV.

Postupnik za postavljanje dijagnoze IgAV prikazan je na Slici 1.

U svih bolesnika s IgAV treba izmjeriti krvni tlak i ispitati zahvaćenost bubrega korištenjem procijenjene brzine glomerularne filtracije i analize urina koja uključuje procjenu hematurije i proteinurije s omjerom proteina i kreatinina u mokraći ili omjerom albumina i kreatinina u prvom jutarnjem uzorku urina. Ako postoji hipertenzija, makroskopska hematurija ili značajna proteinurija, treba odrediti kompletnu krvnu sliku, ureju, serumski kreatinin i razine elektrolita, omjer proteina i kreatinina u urinu, albumin i testove koagulacije.

Biopsija kože nije obvezna, ali je treba učiniti u slučaju atipičnog izgleda i rasporeda kožnih promjena kao i u slučaju težih kožnih promjena (bule, nekroze, ulceracije) kako bi se isključili drugi oblici vaskulitisa.

Biopsija bubrega je zlatni standard za postavljanje dijagnoze nefritisa u sklopu IgA vaskulitisa. Biopsiju bubrega treba učiniti u bolesnika s teškom proteinurijom definiranom kao omjer proteina i kreatinina u mokraći >250 mg/mmol tijekom najmanje 4 tjedna i trajnom umjerenom proteinurijom definiranom kao omjer proteina i kreatinina u mokraći 100–250 mg/mmol tijekom najmanje 3 mjeseca ili >50 mg/mmol tijekom 6 mjeseci (16). Poremećena glomerularna filtracija (<80 ml/min/1,73 m²) također je apsolutna indikacija za bubrežnu biopsiju. Relativne indikacije uključuju nefritički i/ili nefrotski sindrom i/ili pogoršanje



Slika 1. Dijagnostički postupnik za postavljanje dijagnoze IgAV i IgAVN (prilagođeno prema referenci 13).

bubrežne funkcije (brzoprogresivni glomerulonefritis).

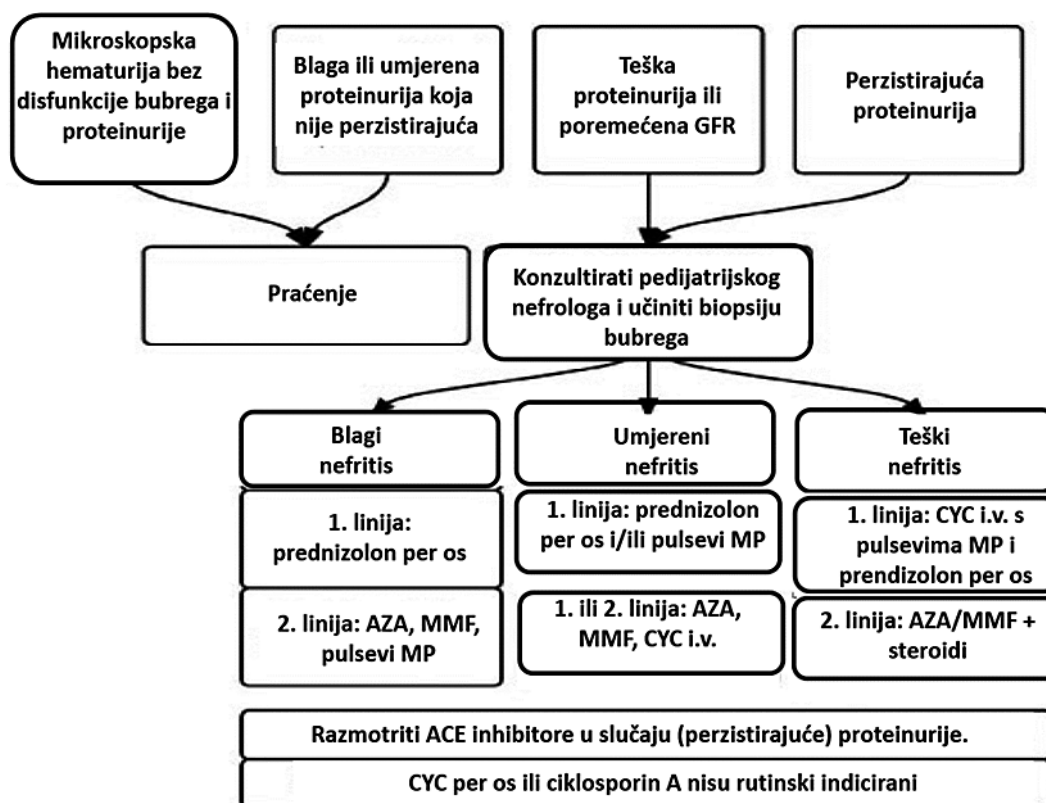
U analizi bioptata bubrega koristi se nekoliko histoloških klasifikacija, ali još nije poznato koja je najčvršće povezana s težinom i ishodom bolesti. Naša se istraživačka skupina zalaže za primjenu modificirane semikvantitativne klasifikacije finske grupe autora te revidirane Oxfordske klasifikacija zbog toga što prema rezultatima našeg međunarodnog istraživanja najbolje koreliraju s ishodom bolesti (17).

Osim analize urina, biopsije bubrega i kože, mogu biti potrebne i druge pretrage kako bi se isključile druge bolesti ako je dijagnoza nejasna.

U velikoj većini slučajeva IgAV dostatno je samo simptomatsko liječenje. Iznimke su bolesnici s težim kožnim i gastrointestinalnim manifestacijama te oni koji su razvili IgAVN ili zahvaćanje drugih

organa (pluća, središnji živčani sustav). U liječenju bolesnika s težim kožnim promjenama trenutno ne postoje preporuke no na temelju do sada provedenog najvećeg međunarodnog istraživanja pokazali smo kako je u većine ovih bolesnika dobar uspjeh postignut kratkotrajnom sistemskom primjenom glukokortikoida i nesteroidnih protuupalnih lijekova (12).

Inicijativa SHARE (engl. *Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*) donijela je konsenzusom smjernice za liječenje IgAV i IgAVN (16). U bolesnika s jakim bolovima u trbuhu ili gastrointestinalnim krvarenjem treba razmotriti primjenu glukokortikoida: peroralno u dozi 1–2 mg/kg/dan tijekom 1–2 tjedna, zatim prestati ili pulsne doze metilprednizolona, 10–30 mg/kg, najviše 1 g, tijekom tri uzastopna dana ako se radi o životno ugrožavajućem zahvaćanju gastrointestinalnog sustava ili nije bilo odgovora na peroralni



AZA: azatioprin, MMF: mikofenolat-mofetil, MP: metilprednizolon, CYC: ciklofosfamid, ACE: angiotenzin konvertaza

Slika 2. Preporuke za liječenje nefritisa u sklopu IgA vaskulitisa koje je donijela SHARE inicijativa (engl. *Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*) (prilagođeno prema referenci 16).

oblik liječenja. Postupnik liječenja IgAVN koji predlaže inicijativa SHARE prikazan je na Slici 2.

U međuvremenu, 2021. objavljene su revidirane smjernice KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), a 2024. objavljene su smjernice Međunarodnog društva za pedijatrijsku nefrologiju (IPNA, engl. *International Pediatric Nephrology Association*) (18, 19). Njihova usporedba prikazana je u Tablici 1.

Većina djece s IgAV potpuno će se oporaviti. Dugoročna prognoza bolesti je povoljna, a 94 % oboljele djece potpuno će se oporaviti unutar 2 godine. Predlaže se praćenje bolesnika s IgAV najmanje 6–12 mjeseci, čak i ako su početna mjerenja krvnog tlaka i analiza urina bili normalni (16). Ključni cilj za kontinuirano praćenje bolesti je rano otkrivanje zahvaćenosti bubrega. U praćenju bolesnika koristimo se mjerenjem krvnog tlaka i analizom urina – prisutnost hematurije i kvantifikacija albuminurije. Naša istraživačka skupina, na temelju do sada objavljenih publikacija i provedenih istraživanja, predlaže da se bolesnici s IgAV koji imaju veći rizik

od razvoja IgAVN prate najmanje godinu dana. To su djeca s IgAV koja su imala teške gastrointestinalne simptome (jaka bol u trbuhu, invaginacija, hematohezijska i/ili masivno gastrointestinalno krvarenje), djeca s teškim kožnim simptomima (ulceracije i nekroze, perzistentna purpura), djeca muškog spola i starije dobi pri postavljanju dijagnoze IgAV (11, 12, 14).

KAWASAKIJEVA BOLEST

KB predstavlja sistemski vaskulitis koji zahvaća arterije srednje veličine, a najčešće pogađa djecu mlađu od pet godina (20). U razvijenim zemljama vodeći je uzrok stečenih srčanih bolesti kod djece, prvenstveno zbog povezanosti s dilatacijama i aneurizmama koronarnih arterija. Razvojem novih saznanja promijenjene su smjernice za dijagnosticiranje i liječenje ove bolesti. Trenutno se najčešće koriste dijagnostički kriteriji Američkog udruženja za bolesti srca (AHA, engl. *American Heart Association*), dok su u uporabi i japanski kriteriji koje je

Tablica 1. Usporedba smjernica triju različitih međunarodnih društava za liječenje IgAVN (prema referencama 16, 18, 19)

Parametar	Preporuke SHARE	Preporuke KDIGO	Preporuke IPNA
Izolirana hematurija	Praćenje	Nema preporuka	Ne davati glukokortikoide
Blagi nefritis (normalan eGFR, blaga* ili umjerena** proteinurija)	Prednizon peroralno Inhibitori angiotenzin konvertaze ili blokatori angiotenzinskih receptora ako proteinurija perzistira dulje od 3 mjeseca Druga linija liječenja: azatioprin, mikofenolat mofetil ili pulsevi glukokortikoida	Inhibitori angiotenzin konvertaze ili blokatori angiotenzinskih receptora ako proteinurija perzistira dulje od 3 mjeseca	Razmotriti primjenu inhibitora angiotenzin konvertaze ili blokatora angiotenzinskih receptora Kada proteinurija iskazana omjerom proteina i kreatinina u porciji urina premaši 200 mg/mmol, provesti ciklus terapije glukokortikoidima per os ili kombinacijom pulsevima i peroralne terapije tijekom 3-6 mjeseci i dodati imunosupresiv (prednost mikofenolat mofetila ili mizorbina nad inhibitorima kalcineurina i ciklofosfamidom)
Umjereni nefritis (<50% polumjeseca u bioptatu burega i poremećen eGFR ili teška perzistentna proteinurija**)	Prednizon peroralno i/ili pulsevi glukokortikoida Inhibitori angiotenzin konvertaze ili blokatori angiotenzinskih receptora ako proteinurija perzistira dulje od 3 mjeseca Druga linija liječenja: azatioprin, mikofenolat mofetil ili ciklofosfamid intravenski	Prednizon ili prednizolon peroralno i/ili pulsevi glukokortikoida Inhibitori angiotenzin konvertaze ili blokatori angiotenzinskih receptora ako proteinurija perzistira dulje od 3 mjeseca	Razmotriti primjenu inhibitora angiotenzin konvertaze ili blokatora angiotenzinskih receptora Provesti ciklus terapije glukokortikoidima per os ili kombinacijom pulsevima i peroralne terapije tijekom 3-6 mjeseci i dodati imunosupresiv (prednost mikofenolat mofetila ili mizorbina nad inhibitorima kalcineurina i ciklofosfamidom)
Teški nefritis (>50% polumjeseca u bioptatu burega i poremećen eGFR ili teška perzistentna proteinurija)	Pulsevi ciklofosfamida, pulsevi glukokortikoida, potom glukokortikoidi per os Druga linija liječenja: azatioprin/mikofenolat mofetil + glukokortikoidi	Pulsevi glukokortikoida i ciklofosfamid Druga linija liječenja: plazmafereza?	Razmotriti primjenu inhibitora angiotenzin konvertaze ili blokatora angiotenzinskih receptora Provesti ciklus terapije glukokortikoidima per os ili kombinacijom pulsevima i peroralne terapije tijekom 3-6 mjeseci i dodati imunosupresiv (prednost mikofenolat mofetila ili mizorbina nad inhibitorima kalcineurina i ciklofosfamidom)

SHARE, engl. *Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*; KDIGO, engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; IPNA, engl. *International Pediatric Nephrology Association*

* blaga proteinurija prema preporukama SHARE: omjer proteina i kreatinina u prvoj jutarnjoj porciji urina <100 mg/mmol

** umjerena proteinurija prema preporukama SHARE: omjer proteina i kreatinina u prvoj jutarnjoj porciji urina 100-250 mg/mmol

*** teška perzistentna proteinurija prema preporukama SHARE: omjer proteina i kreatinina u prvoj jutarnjoj porciji urina >250 mg/mmol dulje od 4 tjedna

izradio Odbor za istraživanje KB pri japanskom Ministarstvu zdravstva (21, 22).

Do nedavno, dijagnoza klasičnog oblika KB zahtijevala je prisutnost vrućice koja traje najmanje pet dana, uz četiri od pet dodatnih kliničkih kriterija: obostrano crvenilo konjunktiva bez iscjetka, promjene na oralnoj sluznici (poput ispucalih usana, malinastog jezika ili crvenila ždrijela), promjene na ekstremitetima (crvenilo dlanova i tabana, oticanje šaka i stopala u akutnoj fazi, te ljuštenje kože oko noktiju u kasnijim fazama), polimorfni osip te povećanje cervikalnih limfnih (većih od 1,5 cm) (20).

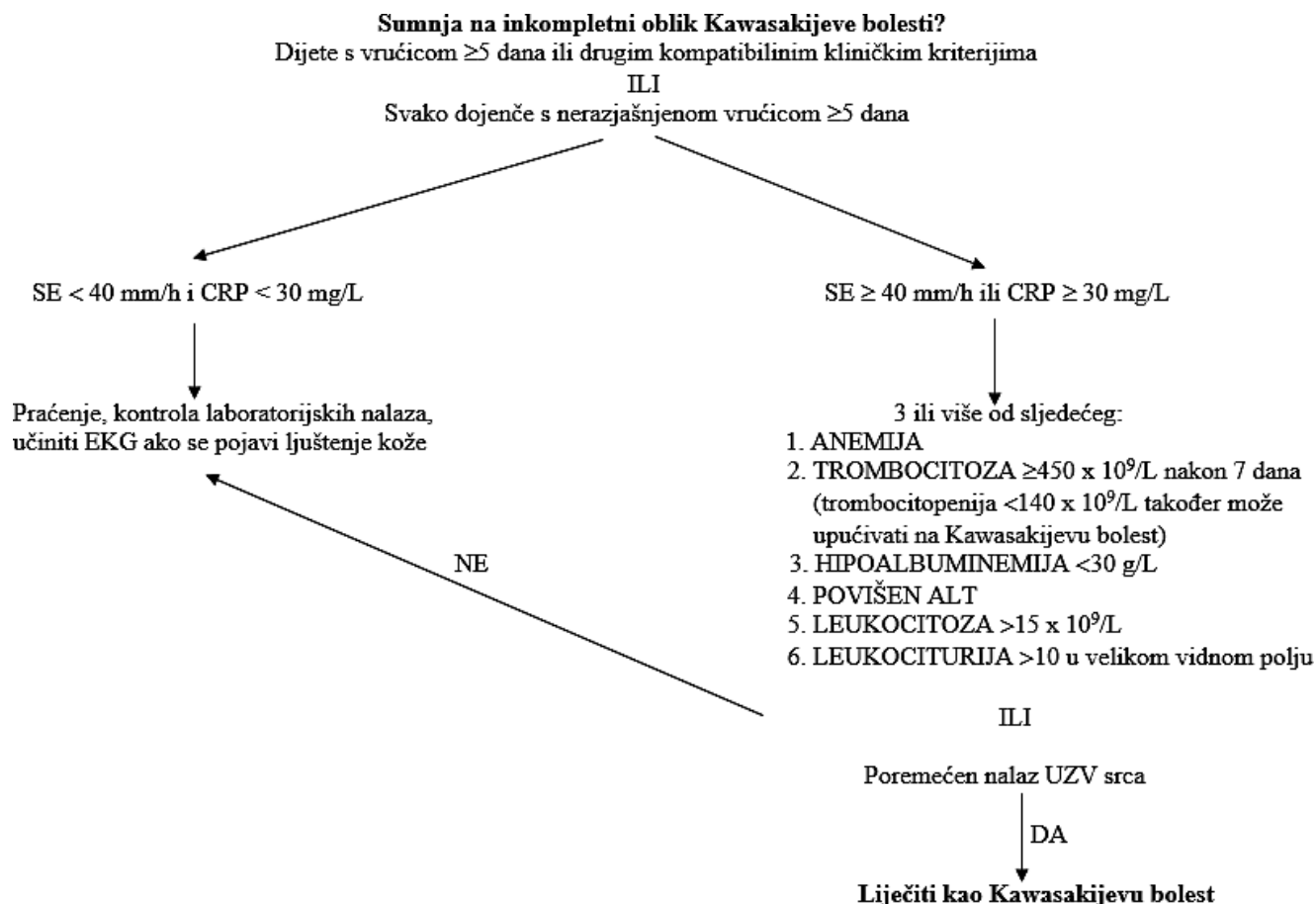
U smjernicama iz 2017. godine, AHA je omogućila dijagnozu i kod febriliteta koji traje najmanje četiri dana, pod uvjetom da su prisutna četiri od pet ključnih simptoma, osobito ako postoji crvenilo, oticanje dlanova ili tabana ili edem na ekstremitetima.

tima. Prema revidiranim smjernicama iz 2024. godine, vrućica od najmanje četiri dana postala je obvezan kriterij dok se dijagnoza može postaviti i

Tablica 2. Revidirani dijagnostički kriteriji AHA za klasični oblik Kawasakijske bolesti

Vrućica	Trajanje od 4 ili više dana uz 4 od 5 od sljedećeg:
1. Konjunktivitis	Bilateralna, bulbarna injekcija konjunktiva bez eksudata
2. Limfadenopatija	Cervikalna, često >1,5 cm, obično jednostrana
3. Osip	Makulopapularni, difuzna eritrodermija ili multiformni eritem
4. Promjene na usnicama i oralnoj sluznici	Crvene, ispucale usnice, malinast jezik ili difuzni eritem ždrijela
5. Promjene na ekstremitetima	Eritem ili edem dlanova i tabana u akutnoj fazi i periungvalno ljuštenje kože u subakutnoj fazi

Tablica preuzeta iz reference 21.



Slika 3. Postupnik za dijagnosticiranje nepotpunog oblika KB (prilagođeno prema referenci 26).

nakon tri dana povišene temperature ako tako procijeni iskusan kliničar (21), što je prikazano u Tablici 2. Japanske smjernice, međutim, ne zahtijevaju obvezno prisustvo vrućice. Dijagnoza je moguća i bez nje ako su prisutni svi kardinalni simptomi ili ako se ehokardiografijom utvrde koronarne aneurizme ili dilatacija (22).

Kriteriji za “nepotpuni” ili “atipični” oblik KB ostali su nepromijenjeni i navedeni su na Slici 3.

Poseban oblik bolesti, Kawasakijev šok sindrom, definiran je 2009. godine (23). Ovaj teški oblik bolesti javlja se u 5 - 7 % slučajeva i obilježen je znakovima kardiogenog ili distributivnog šoka, poput niskog krvnog tlaka, smanjene kapilarne perfuzije te, u nekim slučajevima, disfunkcije miokarda. Šok sindrom češći je u djevojčica, mlađe djece, bolesnika s nepotpunim oblikom bolesti ili teškim laboratorijskim odstupanjima, uključujući trombocitopeniju, visoki CRP, niske razine natrija, metaboličku acidozu i hipoalbuminemiju. Ova skupina bolesnika često zahtijeva agresivnije liječenje, uključujući dodatne doze intravenskih imunoglobulina (IVIG)

ili primjenu drugih lijekova poput glukokortikoida, infliksimaba ili anakinre, kako bi se smanjio rizik od komplikacija poput koronarne aneurizme ili produžene disfunkcije srca.

Još jedna ozbiljna komplikacija povezana s KB jest sindrom aktivacije makrofaga (MAS), rijetko, ali potencijalno smrtonosno stanje koje uključuje prekomjernu aktivaciju T-limfocita i makrofaga. Ovo stanje karakteriziraju citopenija, poremećaji jetrene funkcije, koagulopatija i izrazito visoke razine feritina (24). Učestalost MAS-a u djece s KB procjenjuje se na 1,1 - 1,9 %. Iako standardizirani kriteriji za MAS u kontekstu Kawasakijske bolesti ne postoje, najčešće se koriste smjernice za MAS kod sistemskog oblika juvenilnog idiopatskog artritisa (25).

Za liječenje KB trenutno postoje smjernice AHA revidirane 2024. godine, te preporuke SHARE inicijative iz 2019. godine (21, 26). Ove smjernice donose različite pristupe u inicijalnom liječenju ovisno o procjeni rizika. Usporedba ovih dviju smjernica prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3. Usporedba smjernica dvaju društava za liječenje KB (prema referencama 21 i 26)

Parametar	Smjernice AHA	Smjernice SHARE
1. Inicijalno liječenje	Standardni rizik: acetil-salicilna kiselina + IVIG 2 g/kg Povećan rizik: acetil-salicilna kiselina + IVIG 2 g/kg + prednizolon ili metilprednizolon 2 mg/kg ili blokator TNF-alfa	Svi: acetil-salicilna kiselina + IVIG 2 g/kg
2. Doza acetil-salicilne kiseline	Srednje (30-50 mg/kg/dan) do visoke doze (80-100 mg/kg/dan) dok bolesnik ne postane afebrilan	30-50 mg/kg/dan dok bolesnik ne bude afebrilan 48 h, zatim reducirati na 3-5 mg/kg
3. Druga doza IVIG-a	Nije preferencijalna opcija. Ako bolesnik ne odgovori na prvu dozu IVIG-a, mogu se dati glukokortikoidi, blokatori TNF-alfa, inhibitori interleukina-1, ciklosporin, druga doza IVIG-a ili ciklofosamid	Druga doza IVIG-a u diskreciji je nadležnog liječnika
4. Doziranje glukokortikoida	Prednizolon: 2 mg/kg/dan i.v. podijeljeno svakih 8 h tijekom 5 dana (maksimalno 60 mg/dan) tijekom hospitalizacije; zatim prednizolon 2 mg/kg/dan per os podijeljeno svakih 8 h; polagano smanjivanje tijekom 15 dana (maksimalno 30 mg/dozi) nakon što se CRP normalizira Metil-prednizolon: 2 mg/kg/dan i.v. podijeljeno svakih 12 h tijekom 5 dana (maksimalno 60 mg/dan) tijekom hospitalizacije; zatim prednizolon 2 mg/kg/dan per os podijeljeno svakih 12 h; kada je CRP <1 mg/dL, glukokortikoidi se postupno smanjuju tijekom 2-4 tjedna uz prepolovljenu dozu svakih 5 dana	- Shema 1: metilprednizolon 0.8 mg/kg x 2 i.v. tijekom 5-7 dana ili do normalizacije CRP-a; tada prelazak na peroralni prednizon/prednizolon 2 mg/kg/dan i smanjivanje doze tijekom 2-3 tjedna - Shema 2: metilprednizolon 10-30 mg/kg (maksimalno 1 g/dan) jednom dnevno tijekom 3 dana, a zatim prednizon/prednizolon 2 mg/kg na dan peroralno do 7 dana ili do normalizacije CRP-a; zatim smanjivanje tijekom 2-3 tjedna
5. Postupak kod neučinkovitosti prve linije liječenja	Mogu se dati glukokortikoidi, blokatori TNF-alfa, inhibitori interleukina-1, ciklosporin, druga doza IVIG-a ili ciklofosamid	Primijeniti glukokortikoide prema shemi 1 ili 2. U bolesnika s perzistirajućom upalom usprkos primjeni IVIG-a, acetil-salicilne kiseline i glukokortikoida treba razmotriti primjenu blokatora TNF-alfa (infliksimaba) nakon konzultacije s ekspertnim centrom

Prema novim AHA preporukama, više se ne predlaže univerzalan pristup za sve pacijente s KB. Umjesto toga, bolesnici se kategoriziraju prema riziku za razvoj aneurizmi koronarnih arterija. Oni s visokim rizikom, poput dojenčadi mlađe od šest mjeseci, bolesnika s inicijalnim Z-skorom koronarnih arterija $\geq 2,5$ ili onih s ≥ 3 boda prema Sonovoj bodovnoj skali, trebaju odmah primiti intenziviranu terapiju s više lijekova. Za bolesnike niskog rizika, preporuke ostaju nepromijenjene, a osnovna terapija uključuje IVIG u dozi od 2 g/kg uz acetilsalicilnu kiselinu. AHA dopušta više doze acetilsalicilne kiseline (80 - 100 mg/kg dok pacijent ne postane afebrilan, zatim 3 - 5 mg/kg dnevno), dok SHARE preferira doze od 30 - 50 mg/kg podijeljene u tri do četiri davanja.

Za bolesnike visokog rizika, inicijalna terapija uključuje dodatni lijek poput sistemskog glukokortikoida (prednizolon ili metilprednizolon u dozi od 2 mg/kg) ili blokatora TNF-alfa (infliksimab jednokratno ili etanercept u tri doze). Ovo je ključna inovacija u novim smjernicama AHA. U bolesnika koji ne reagiraju na prvu dozu IVIG-a, AHA sada predlaže različite terapijske opcije, uključujući glu-

kokortikoide, blokatore TNF-alfa, inhibitore interleukina-1 (anakinru), ciklosporin, drugu dozu IVIG-a ili ciklofosamid kod divovskih aneurizmi. SHARE smjernice omogućuju primjenu druge doze IVIG-a prema procjeni liječnika. Možemo zaključiti kako davanje druge doze IVIG-a više nije preferirana opcija liječenja.

Kod Kawasakijevog šok sindroma, AHA preporučuje intenziviranje terapije dodatkom glukokortikoida ili blokatora TNF-alfa uz osnovno liječenje IVIG-om i acetilsalicilnom kiselinom, zbog povećanog rizika od abnormalnosti koronarnih arterija i rezistencije na IVIG.

U liječenju aneurizmi koronarnih arterija, AHA preporučuje dodavanje klopidogrela acetilsalicilnoj kiselini kod srednje velikih aneurizmi (Z-skor 5-10) i uvođenje antikoagulansa kod velikih aneurizmi (Z-skor ≥ 10). Noviji antikoagulansi, poput direktnih oralnih antikoagulansa, mogu biti sigurnija alternativa varfarinu ili niskomolekularnom heparinu.

Liječenje MAS-a u KB fokusira se na brzo smanjenje sistemske upale kako bi se spriječilo oštećenje organa. Standardne smjernice za MAS u kontek-

stu KB ne postoje, ali liječenje obično počinje visokim dozama glukokortikoida (30 mg/kg tri dana, zatim 2 mg/kg dnevno). Kod nedostatnog odgovora koristi se ciklosporin A, koji može brzo smanjiti simptome. Anakinra, inhibitor IL-1, također se pokazala učinkovitom u liječenju refraktornog MAS-a (27). Ključno je izbjeći prekomjerno liječenje citotoksičnim lijekovima, s obzirom na čest dobar odgovor na imunomodulatornu terapiju.

Sveukupno, revidirane AHA smjernice donose detaljniji i diferencirani pristup liječenju KB i njenih komplikacija, naglašavajući potrebu za individualizacijom terapije na temelju rizika i kliničkog odgovora.

TAKAYASUOV ARTERITIS

TA kronični je, idiopatski, granulomatozni vaskulitis velikih krvnih žila koji uglavnom zahvaća aortu i njezine primarne grane (28). Pretežno su zahvaćeni luk aorte, uzlazna aorta, torakalna silazna aorta i abdominalna aorta; rjeđe su zahvaćene plućne arterije. Kao posljedica upale stijenke krvnog žile nastaju zadebljanje stijenke, fibroza, stenozna, trombi i simptomi ishemije krajnjeg organa. Klasifikacija TA u dječjoj dobi temelji se na klasifikacijskim kriterijima iz Ankare koje su 2008. definirali EULAR/PRINTO/PRES (4).

Krvni tlak na sva četiri ekstremiteta treba redovito mjeriti u svih bolesnika s TA. Laboratorijski nalazi u djece s TA uključuju povišene reaktante akutne faze u ranim stadijima bolesti. Međutim, ti su nalazi nespecifični i normalne vrijednosti reaktanata akutne faze ne isključuju dijagnozu. Osnovne laboratorijske pretrage trebaju uključivati: brzinu sedimentacije eritrocita, CRP, kompletnu krvnu sliku, testove koagulacije, razmaz periferne krvi, testove bubrežne i jetrene funkcije, kreatin kinazu, LDH i analizu urina s omjerom proteina i kreatinina ili albumina i kreatinin. Druge laboratorijske pretrage trebale bi uključivati testiranje na tuberkulozu (kvantifernski test) i serologiju na sifilis. Imunološki testovi mogu uključivati antinuklearna protutijela (ANA), ANCA, antifosfolipidna protutijela, reumatoidni faktor (RF), imunoglobuline IgG/IgA/IgM/IgE, serumske razine C3 i C4 i protutijela na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM). Ultrazvuk srca, EKG i oftalmološki pregled potrebno je učiniti u svih bolesnika čim se posumnja na dijagnozu (29).

Inicijativa SHARE nedavno je razvila preporuke utemeljene na dokazima za korištenje slikovnih metoda kod rijetkih pedijatrijskih vaskulitisa u kliničkoj praksi (29). Magnetsku rezonanciju s angiografijom (MRA) treba koristiti kao prvi slikovni test za postavljanje dijagnoze TA. Konvencionalna kateterska digitalna suptrakcijska arteriografija metoda je koja se koristi u vizualizaciji manjih žila (<5 mm, uključujući koronarne) i za postupke revaskularizacije kao što je angioplastika. Doppler ultrazvuk koristan je za evaluaciju karotida i bubrežnih arterija. PET-CT je koristan za otkrivanje aktivnog vaskulitisa velikih krvnih žila ako je pozitivan, ali se ne može rutinski koristiti za kontinuirano praćenje aktivnosti bolesti.

Do najvećih promjena vezanih za TA došlo je vezano uz preporuke o liječenju. Naime, osim preporuka koje je donijela inicijativa SHARE 2019. godine, postoje i preporuke EULAR-a koje su inicijalno donesene 2008. godine pa revidirane 2020. godine, a 2021. godine izdane su preporuke Američkog društva za reumatologiju (ACR, engl. American College of Rheumatology) (29, 30, 31).

Inicijativa SHARE preporučuje induksijsko liječenje ciklofosfamidom u teškim slučajevima ili metotreksatom u kombinaciji s visokim dozama glukokortikoida (pulsevi metilprednizolona tijekom 3 uzastopna dana nakon čega slijedi oralni prednizolon uz postupno smanjivanje doze tijekom 6 mjeseci). Također su preporučili liječenje blokatorima TNF-alfa, interleukina-6 (tocilizumab) i/ili rituksimabom za refrakternu bolest.

Revidirane EULAR-ove preporuke kao preferencijalni lijek u induksijskoj fazi liječenja navode metotreksat, mikofenolat mofetil, leflunomid ili azatioprin u kombinaciji s visokim dozama glukokortikoida dok je ciklofosfamid rezerviran za one bolesnike u kojih su svi drugi oblici liječenja bili neuspješni ili se nisu tolerirali.

Američke preporuke preferiraju primjenu metotreksata u djece s TA uz visoke doze glukokortikoida, a u refrakternim slučajevima preferiraju davanje blokatora TNF-alfa ispred tocilizumaba.

Ekspertna grupa SHARE preporučila je terapiju održavanja remisije metotreksatom, azatiopriinom ili mikofenolat mofetilom (dodatno uz biološki lijek, ovisno o pojedinačnom slučaju). Trajanje terapije održavanja nije navedeno, ali može biti potrebno liječenje od 1 do 3 godine.

Revidirane EULAR-ove preporuke i ACR-ove preporuke savjetuju da se remisija održava istim lijekom kojim je započeta indukcija, ali se razlikuju u preporukama kako treba smanjivati doze glukokortikoida.

VASKULITISI POVEZANI S ANCA PROTUTIJELIMA

Vaskulitisi povezani s ANCA primarni su sistemski vaskulitisi koje karakterizira nekrotizirajući vaskulitis s malo ili bez imunodepozita u malim do srednje velikim arterijama (tj. kapilarama, venulama, arteriolama i malim arterijama) u više organa, a često su povezani s prisutnošću cirkulirajućih autoantitijela (ANCA) koja su obično usmjerena protiv mijeloperoksidaze (MPO) ili proteinaze 3 (PR3) (32). Ova skupina vaskulitisa uključuje granulomatozu s poliangiitismom (GPA; prethodno Wegenerova granulomatoza), mikroskopski poliangiitis (MPA), eozinofilnu granulomatozu s poliangiitismom (EGPA; prethodno Churg-Straussov sindrom) i vaskulitis jednog organa uključujući vaskulitis ograničen na bubrege. Za klasifikaciju GPA koristimo se kriterijima iz Ankare koje su 2008. definirali EULAR/PRINTO/PRES dok za klasifikaciju MPA i EGPA ne postoje kriteriji nego se koriste definicije druge međunarodne konsenzusne konferencije održane 2012. u Chapel Hillu (3, 4).

U laboratorijskoj obradi koriste se iste pretrage koje su navedene za TA (29). Pozitivna ANCA je česta, ali u dječjoj dobi ipak rjeđa nego u odraslih pacijenata. Dijagnozu ovih vaskulitisa snažno podupire pozitivan ANCA test, ali negativan rezultat ne isključuje dijagnozu jer neki pedijatrijski bolesnici ne razviju ANCA protutijela. PR-3 i MPO-ANCA rijetko su pozitivni u isto vrijeme i ovaj nalaz pobuđuje sumnju na vaskulitis izazvan lijekovima.

Za razliku od TA, u ove skupine vaskulitisa biopsije tkiva korisne su za postavljanje točne dijagnoze i poželjno ih je učiniti kad god je to moguće. Za točnu dijagnozu od velike su važnosti slikovne metode. Rendgen prsnog koša indiciran je za sve bolesnike, nakon čega slijedi CT prsnog koša u slučaju abnormalnog nalaza ili sumnje na zahvaćenost pluća. Kada se sumnja na GPA, CT ili MRI sinusa može biti od pomoći. U svih bolesnika s EGPA potrebno je učiniti EKG i ehokardiografiju.

I ovdje postoje novosti vezane uz terapijske preporuke. Slično kao i kod TA, postoje preporuke od tri različita ekspertna društva: SHARE, EULAR i ACR (29, 33, 34).

Prema preporukama SHARE početno liječenje uključuje primjenu intravenskih pulseva ciklofosfamida u kombinaciji s visokim dozama glukokortikoida. Samo u nekim specifičnim slučajevima ili podtipovima bolesti, ritkusimab ili mikofenolat mofetil savjetuju se kao lijekovi za primarnu indukciju.

Smjernice EULAR-a i ACR-a razlučuju je li riječ o teškom obliku bolesti (u kojem postoji životna ugroza ili ugroza organa) ili blažem obliku bolesti. Dok EULAR navodi da se u teškim oblicima bolesti za indukciju mogu koristiti ciklofosfamid ili ritkusimab, ACR preporučuje ritkusimab ispred ciklofosfamida. Može se zaključiti kako u novijim smjernicama ciklofosfamid više nije preferencijalna opcija liječenja. U blažim oblicima bolesti EULAR preporučuje primjenu ritkusimaba uz glukokortikoide, a ACR daje prednost metotreksatu.

Dok SHARE inicijativa preporučuje primjenu plazmafereze u liječenju brzoprogresivnog glomerulonefritisa s polumjesecima, ACR ne preporučuje plazmaferezu.

Razlike postoje i glede preporuka za održavanje remisije. SHARE inicijativa preporučuje održavanje remisije kombinacijom niskih doza glukokortikoida uz mikofenolat mofetil ili azatioprin. EULAR i ACR preferiraju ritkusimab i za održavanje remisije u bolesnika s teškim oblikom bolesti dok kod onih s lakšim oblikom bolesti ACR preporučuje metotreksat ili azatioprin.

NODOZNI POLIARTERITIS

Radi se o nekrotizirajućem vaskulitisu pretežno u arterijama srednje i male veličine (35). Nekrotizirajući vaskulitis definiran je upalnim lezijama krvnih žila i nekrozom stijenke žile. Klasifikacija cPAN-a temelji se na kriterijima iz Ankare 2008. koje su definirali EULAR/PRINTO/PRES (4).

PAN se razlikuje od GPA koji uključuje ne samo arterije, već i venule, glomerularne kapilare i plućne alveolarne kapilare. Za razliku od MPA, PAN ne uključuje pozitivna ANCA antitijela. Nadalje, PAN ne zahvaća glomerule.

cPAN se klasificira u tri podtipa: kožni, sistemski i onaj povezan s infekcijom virusom hepatitisa B.

Početna je laboratorijska obrada ista kao i u vaskulitisa povezanih s ANCA uz napomenu kako su ANCA i ANA negativna u bolesnika s PAN-om (29). Dodatno, budući da je posebno važno isključiti monogenske vaskulitise i druge monogenske autoinflamatorne bolesti s vaskulitisom, u obradi djece s PAN-om koriste se genske pretrage. Primjenjuju se metode sekvencioniranja sljedeće generacije, pri čemu se može analizirati samo jedan gen ili paneli većeg broja gena, sve do sekvencioniranja cijelog egzona ili genoma. Napominjemo kako je od 2024. godine po prvi puta u Republici Hrvatskoj dostupan imunogenetski panel koji sadrži 372 gena povezana s 8 skupina bolesti iz spektra poremećaja imunskog sustava među kojima je i 8 gena povezanih s monogenim vaskulitisima i vaskulopatijama.

Konačna dijagnoza postavlja se prikazom aneurizmi, stenoza ili okluzija malih ili srednjih arterija, najbolje konvencionalnom selektivnom arteriografijom, ali ponekad je moguće i MR-angiografijom ili CT-angiografijom i/ili biopsijom zahvaćenih krvnih žila.

U liječenju su nam na raspolaganju smjernice EULAR-a koje nisu revidirane od 2008., preporuke SHARE iz 2019. te najnovije preporuke ACR-a iz 2021. (36, 29, 37).

I prema preporukama EULAR-a i inicijative SHARE početno liječenje uključuje primjenu intravenskih pulseva ciklofosfamida u kombinaciji s visokim dozama glukokortikoida. U slučaju rezistencije ili u bolesnika kod kojih postoji zabrinutost u pogledu toksičnosti ciklofosfamida, preporuke SHARE razmatraju primjenu biološke terapije: blokade TNF-alfa ili interleukina-6 (tocilizumab) ili rituksimaba.

Američke se preporuke razlikuju utoliko što, slično kao i kod vaskulitisa povezanih s ANCA, razlikuju teški oblik bolesti kod kojeg također u inicijalnom liječenju preporučuju kombinaciju ciklofosfamida i visokih doza glukokortikoida, ali kod blažih oblika bolesti preporučuju kombinaciju metotreksata ili azatioprina uz glukokortikoide.

U terapiji održavanja SHARE savjetuje primjenu azatioprina, metotreksata ili mikofenolat mofetila uz niske doze glukokortikoida, a EULAR uz niske

doze glukokortikoida primjenu azatioprina, metotreksata ili leflunomida. Američke su preporuke slične EULAR-ovima, odnosno preferiraju azatioprin ili metotreksat. Dakle, niti u EULAR-ovim niti u ACR-ovim preporukama ne savjetuje se primjena mikofenolat mofetila u liječenju PAN-a.

MONOGENSKI VASKULITISI

Otkrića dvaju vaskulitisa, onog vezanog uz nedostatak adenozin deaminaze 2 (DADA2) i vaskulopatije dojenčadi povezane sa stimulatorom interferonskih gena (SAVI), redefinirala su paradigmu sistemskog vaskulitisa (38, 39, 40). Ovi monogeni oblici sekundarnog vaskulitisa često se manifestiraju rano i nanose razorne posljedice djeci i odraslima. Dok su uzročni geni za DADA2 i SAVI definirani, ostaje mnogo toga za naučiti o složenoj patofiziologiji ovih bolesti.

DADA2 je monogenska autoinflamatorna bolest koju obilježavaju moždani udari i sistemski vaskulitis u male djece (39, 40). Bolest obično počinje prije desete godine života. Klinički spektar ove bolesti znatno se proširio, a varijabilni hematološki i imunološki poremećaji opisani su u otprilike polovice bolesnika. Hematološke manifestacije uključuju izoliranu aplaziju eritrocita s varijabilnom citopenijom, čak i bez vaskulitisa ili sustavne upale. Neki bolesnici imaju humoralnu imunodeficijenciju i rekurentne infekcije. Ključne kliničke značajke uključuju *livedo racemoso*, neurološke manifestacije - sklonost lakunarnom moždanom udaru, vaskulitičnu perifernu neuropatiju, digitalnu ishemiju i kožne ulceracije, sustavnu upalu i druga oštećenja krajnjih organa. Kožne manifestacije, prisutne u više od 75 % oboljelih osoba, uključuju *livedo racemoso/reticularis*, promjene koje odgovaraju PAN-u, potkožne čvorove, kožne ulkuse ili osip sličan lupusu. Mogu biti prisutne intermitentne vrućice, hepatosplenomegalija, arterijska hipertenzija, povišeni CRP i ubrzana sedimentacija tijekom epizoda pogoršanja, povišene transaminaze dok su ANCA protutijela negativna. U postavljanju dijagnoze koriste se mjerenje aktivnosti adenozin deaminaze 2 i genska dijagnostika. Dijagnoza DADA2 postavlja se kod bolesnika sa sugestivnim kliničkim i laboratorijskim nalazima i bialelnim patogenim varijantama ADA2 s gubitkom funkcije identificiranim molekularnim testiranjem i/ili niskom (<5 % normale) ili nemjer-

ljivom katalitičkom aktivnošću ADA2 u plazmi ili serumu. Inhibitori TNF-alfa lijekovi su izbora za manifestacije autoinflamatorne bolesti/vaskulitisa. Primjena takvih lijekova smanjuje rizik od ishemijskog moždanog udara i upalnog oštećenja (što se vidi po nižim razinama CRP-a SE i manjim osipom na koži) i ublažava imunodeficienciju, hepatosplenomegaliju i neutropeniju. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica može biti učinkovita kod pojedinaca kod kojih prevladava zatajenje koštane srži i/ili imunološka disregulacija, a koji ne reagiraju na liječenje inhibitorom TNF-alfa.

SAVI je vrlo rijetka autoinflamatorna bolest koju obilježavaju rano nastala sistemska upala (s početkom u dojenačkoj dobi), intersticijska bolest pluća i teška kožna vaskulopatija lokalizirana u akralnim regijama, uključujući prste, uške, nos (38). U bolesnika se pojavljuje kronični kašalj uz batićanje prstiju, vaskulitične promjene na bradi, nosu, uškama i prstima koje prelaze u kronične ulceracije/gangrene. Nenapredovanje, povremeni febriliteti, poliartritis i miozitis dodatne su kliničke značajke. Intersticijska bolest pluća s fibrozom uz hilarnu ili paratrahealnu limfadenopatiju glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta. Dolazi do progresivne hipoksemične respiratorne insuficijencije, često asimptomatske u ranom djetinjstvu. Liječenje je ove bolesti izazovno. Zabilježeno je da su sistemski glukokortikoidi djelomično učinkoviti u nekim slučajevima, međutim, većina bolesnika slabo reagira na glukokortikoide, imunosupresive i biološke lijekove. Osim toga, prognoza bolesti općenito je loša, osobito u bolesnika s teškim zahvaćanjem pluća s visokom smrtnošću u prva dva desetljeća života. U svjetlu ohrabrujućih rezultata dobivenih primjenom inhibitora Janus kinaze (JAK), pretpostavlja se da ovo liječenje najviše obećava, ali terapijski učinak JAK inhibitora na različite fenotipove bolesti zahtijeva daljnje istraživanje (41, 42).

Potpورا:

Projekt Hrvatske zaklade za znanost, IP-2024-05-6848.

LITERATURA

1. Eleftheriou D, Brogan PA. Vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(3):309-23. doi: 10.1016/j.berh.2008.12.003.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):187-92. doi: 10.1002/art.1780370206.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
4. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis, and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):798-806. doi: 10.1136/ard.2009.116657.
5. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet.* 2002;360(9341):1197-202. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11279-7.
6. Sapina M, Frkovic M, Sestan M, et al. Geospatial clustering of childhood IgA vasculitis and IgA vasculitis-associated nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(5):610-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218877.
7. Jelusic M, Sestan M. IgA vasculitis or Henoch-Schönlein purpura: genetics and beyond. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(7):2149-53. doi: 10.1007/s00467-020-04669-2.
8. Held M, Stingl Jankovic K, Sestan M, et al. HLA polymorphisms and clinical manifestations in IgA vasculitis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):882. doi: 10.3390/ijms25020882.
9. Batniz Varga M, Held M, Wagner J, et al. The association of HMGB1 and RAGE gene polymorphisms with IgA vasculitis. *Biochem Genet.* 2024;62(3):2268-78. doi: 10.1007/s10528-024-10419-2.
10. González LM, Janniger CK, Schwartz RA. Pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Int J Dermatol.* 2009;48(11):1157-65. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04138.x.
11. Sestan M, Srsen S, Kifer N, et al. Persistence and severity of cutaneous manifestations in IgA vasculitis is associated with development of IgA vasculitis nephritis in children. *Dermatology.* 2022;238(2):340-6. doi: 10.1159/000517448.
12. Sestan M, Kifer N, Sozeri B, et al. Clinical features, treatment, and outcome of pediatric patients with severe cutaneous manifestations in IgA vasculitis: Multicenter international study. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;61:152-209. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152209.
13. Jelusic M, Sestan M, Giani T, Cimaz R. New insights and challenges associated with IgA vasculitis and IgA vasculitis with nephritis – is it time to change the paradigm of the most common systemic vasculitis in childhood? *Front Pediatr.* 2022;10:853724. doi: 10.3389/fped.2022.853724.
14. Sestan M, Kifer N, Frkovic M, et al. Gastrointestinal involvement and its association with the risk for nephritis in

- IgA vasculitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211024828. doi: 10.1177/1759720X211024828.
15. Oni L, Sampath S. Childhood IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) – advances and knowledge gaps. *Front Pediatr.* 2019;7:257. doi: 10.3389/fped.2019.00257.
 16. Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(9):1607-16. doi: 10.1093/rheumatology/kez041.
 17. Kifer N, Bulimbasic S, Sestan M, et al. Semiquantitative classification (SQC) and Oxford classifications predict poor renal outcome better than the International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) and Haas in patients with IgAV nephritis: A multicenter study. *J Nephrol.* 2023;36(2):441-9. doi: 10.1007/s40620-023-01507-w.
 18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
 19. Vivarelli M, Samuel S, Coppo R, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2025;40(2):533-69. doi: 10.1007/s00467-024-06238-4.
 20. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
 21. Jone PN, Tremoulet A, Choueiter N, et al. Update on diagnosis and management of Kawasaki disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2024;150(23):e481-e500. doi: 10.1161/CIR.0000000000001191.
 22. Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int.* 2005;47(2):232-4. doi: 10.1111/j.1442-200X.2005.02033.x.
 23. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics.* 2009;123(5):e783-9. doi: 10.1542/peds.2008-1871.
 24. Muise A, Tallett SE, Silverman ED. Are children with Kawasaki disease and prolonged fever at risk for macrophage activation syndrome? *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 1):e495. doi: 10.1542/peds.112.6.e495.
 25. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):566-76. doi: 10.1002/art.39332.
 26. de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(4):672-82. doi: 10.1093/rheumatology/key339.
 27. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: Diagnosis and management. *Paediatr Drugs.* 2020;22(1):29-44. doi: 10.1007/s40272-019-00362-2.
 28. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: A review. *J Clin Pathol.* 2002;55(7):481-6. doi: 10.1136/jcp.55.7.481.
 29. de Graeff N, Groot N, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(4):656-71. doi: 10.1093/rheumatology/key338.
 30. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672.
 31. Maz M, Chung SA, Abril A, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1349-65. doi: 10.1002/art.41772.
 32. Jariwala MP, Laxer RM. Primary vasculitis in childhood: GPA and MPA in childhood. *Front Pediatr.* 2016;4:226. doi: 10.3389/fped.2016.00226.
 33. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2023-224301.
 34. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(8):1088-105. doi: 10.1002/acr.24634.
 35. Kawakami T. A review of pediatric vasculitis with a focus on juvenile polyarteritis nodosa. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(6):389-98. doi: 10.2165/11633650-000000000-00000.
 36. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):310-7. doi: 10.1136/ard.2008.088092.
 37. Chung SA, Gorelik M, Langford CA, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(8):1061-70. doi: 10.1002/acr.24633.
 38. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(6):507-18. doi: 10.1056/NEJMoa1312625.

39. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014;370(10):921–31. doi: 10.1056/NEJMoa1307362.
40. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014;370(10):911–20. doi: 10.1056/NEJMoa1307361.
41. Fremont ML, Rodero MP, Jeremiah N, et al. Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1752–5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.034.
42. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest.* 2018;128(7):3041–52. doi: 10.1172/JCI98814.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. **Marija Jelušić**, dr. med.
Klinika za pedijatriju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: marija.jelusic@mef.hr

S U M M A R Y

Novelties in the diagnosis and treatment of the most common systemic vasculitides in childhood

Marija Jelušić, Mario Šestan, Marijan Frković

Vasculitis is an inflammatory process that affects the blood vessel walls as the primary site of inflammation, which can lead to tissue damage due to vascular stenosis, occlusion, aneurysm, and/or rupture. The most common systemic vasculitis in children is IgA vasculitis (IgAV) and Kawasaki disease (KD). Gastrointestinal complications are the most common acute complications of IgAV, while kidney involvement (nephritis) is the most important chronic complication. The most important novelties in the field of IgAV relate to the follow-up of patients, whereby children at higher risk of developing nephritis are singled out. These are children with IgAV who have had severe gastrointestinal symptoms (severe abdominal pain, intussusception, hematochezia, and/or massive gastrointestinal bleeding), children with severe skin symptoms (ulcerations and necrosis, persistent purpura), male children and older children at the time of diagnosis of IgAV. Such children should be followed up for at least a year. According to the revised recommendations for the diagnosis of KD, it should be suspected in any child with unexplained fever lasting 4 or more days, with the presence of four or more criteria: bilateral conjunctival injection, changes in the oral cavity and lips, polymorphic rash, cervical lymphadenopathy, redness of the palms and soles, swelling of the hands and feet in the acute phase, and peeling of the skin around the nails in the later stages. According to the newer, revised recommendations, treatment of KD is not started equally in all patients, but those with a standard risk of developing coronary artery aneurysms should receive intravenous immunoglobulins and acetylsalicylic acid, and those with a high risk should receive additional anti-inflammatory therapy, i.e. systemic glucocorticoids or TNF-alpha blockers (infliximab or etanercept).

Key words: SYSTEMIC VASCULITIS; CHILD; IGA VASCULITIS; MUCOCUTANEOUS LYMPH NODE SYNDROME; TAKAYASU ARTERITIS; ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-ASSOCIATED VASCULITIS; POLYARTERITIS NODOSA